

## DERIVATIVE OF ACETOPHENONE AND ITS PRODUCTION

**Publication number:** JP2000344744 (A)

**Publication date:** 2000-12-12

**Inventor(s):** SAKAMOTO HISAO; ETO HIROMICHI; KANEKO YASUSHI; SATO SUSUMU

**Applicant(s):** SS PHARMACEUTICAL CO

**Classification:**

**- International:** C07D239/26; C07D209/12; C07D213/26; C07D213/61; C07D215/12; C07D231/12; C07D235/12; C07D261/08; C07D263/56; C07D277/24; C07D277/64; C07D307/46; C07D333/22; C07D209/12; C07D239/00; C07D209/00; C07D213/00; C07D215/00; C07D231/00; C07D235/00; C07D261/00; C07D263/00; C07D277/00; C07D307/00; C07D333/00; C07D209/00; (IPC1-7): C07D209/12; C07D213/26; C07D213/61; C07D215/12; C07D231/12; C07D235/12; C07D239/26; C07D261/08; C07D263/56; C07D277/24; C07D277/64; C07D307/46; C07D333/22

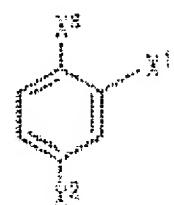
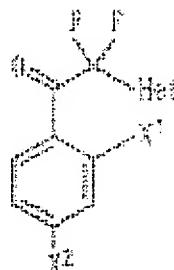
**- European:**

**Application number:** JP19990157836 19990604

**Priority number(s):** JP19990157836 19990604

### Abstract of JP 2000344744 (A)

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the novel subject compound useful as an intermediate for producing medicines, especially azole-based antifungal agents. **SOLUTION:** This acetophenone derivative is a 2,2-difluoro-2-heteroaryl acetophenone derivative expressed by formula I [Het is a (substituted) pyridyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, thiazolyl or the like; X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub> are each H, a halogen or a perfluoroalkyl], e.g. 1-(2,4-difluorophenyl)-2,2-difluoro-2-(pyridin-2-yl)-1-ethanone. The compound of formula I is obtained, e.g. by reacting 2,2-difluoro-2- heteroaryl acetic acid ester expressed by the formula: HetCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R (R is a lower alkyl, an aryl or an aralkyl) with a compound obtained by reacting a compound expressed by formula II (X<sub>3</sub> is a halogen) with an organic metal reagent.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-344744

(P2000-344744A)

(43) 公開日 平成12年12月12日 (2000.12.12)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコ-ト <sup>8</sup> (参考)
C 0 7 D 209/12		C 0 7 D 209/12	4 C 0 2 3
213/26		213/26	4 C 0 3 1
213/61		213/61	4 C 0 3 3
215/12		215/12	4 C 0 3 7
231/12		231/12	B 4 C 0 5 5

審査請求 未請求 請求項の数 3 O.L. (全 16 頁) 最終頁に統く

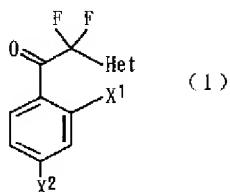
(21) 出願番号	特願平11-157836	(71) 出願人	000102496 エスエス製薬株式会社 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号
(22) 出願日	平成11年6月4日 (1999.6.4)	(72) 発明者	坂本 尚夫 宮城県仙台市泉区長命ヶ丘4-18-1
		(72) 発明者	江藤 博通 千葉県成田市美郷台1-8-20
		(72) 発明者	金子 泰史 千葉県成田市美郷台3-15-28-104
		(72) 発明者	佐藤 進 千葉県成田市玉造6-15-5
		(74) 代理人	100068700 弁理士 有賀 三幸 (外4名)
			最終頁に統く

(54) 【発明の名称】 アセトフェノン誘導体およびその製法

(57) 【要約】

【解決手段】 次の一般式(1)

【化1】



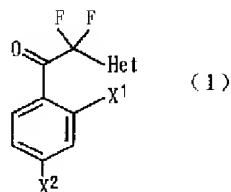
〔式中、Hetは置換基を有していてもよいピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、チエニル、フリル、キノリル、インドリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル又はベンズイミダゾリル基を示し、X<sup>1</sup> 及びX<sup>2</sup> は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又はパーフロロアルキル基を示す〕で表わされる2,2-ジフロロ-2-ヘテロアリールアセトフェノン誘導体及びその製法。

【効果】 抗真菌物質の製造中間体として有用である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

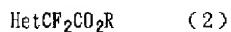
【化1】



〔式中、Hetは置換基を有していてもよいピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、チエニル、フリル、キノリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル又はベンズイミダゾリル基を示し、X<sup>1</sup> およびX<sup>2</sup> は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又はパーフロロアルキル基を示す〕で表わされる2, 2-ジフロロ-2-ヘテロアリールアセトフェノン誘導体。

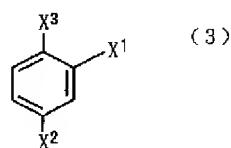
【請求項2】 次の一般式(2)

【化2】



〔式中、Hetは置換基を有していてもよいピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、チエニル、フリル、キノリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル又はベンズイミダゾリル基を示し、Rは低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す〕で表わされる2, 2-ジフロロ-2-ヘテロアリール酢酸エステルと次の一般式(3)

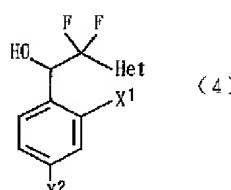
【化3】



〔式中、X<sup>1</sup> およびX<sup>2</sup> は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又はパーフロロアルキル基を示し、X<sup>3</sup> はハロゲン原子を示す〕で表わされる化合物に有機金属試薬を作用させたものと反応せしめることを特徴とする請求項1記載の2, 2-ジフロロ-2-ヘテロアリールアセトフェノン誘導体の製造方法。

【請求項3】 次の一般式(4)

【化4】



〔式中、Hetは置換基を有していてもよいピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、チエニル、フリル、キノリル、インドリル、ベン

ゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル又はベンズイミダゾリル基を示し、X<sup>1</sup> およびX<sup>2</sup> は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又はパーフロロアルキル基を示す〕で表わされる化合物を酸化せしめることを特徴とする請求項1記載の2, 2-ジフロロ-2-ヘテロアリールアセトフェノン誘導体の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アゾール系抗真菌剤の製造中間体として有用なアセトフェノン誘導体およびその製法に関する。

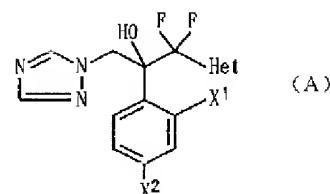
【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】アセトフェノン誘導体は医薬品の製造中間体、特にアゾール系抗真菌剤の製造中間体として有用であり、かつ種々の誘導体が合成されてきた。

【0003】また、本発明者らは優れた抗真菌作用と高い安全性を有する下記一般式(A)

【0004】

【化5】



【0005】〔式中、Hetは置換基を有していてもよいピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、チエニル、フリル、キノリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル又はベンズイミダゾリル基を示し、X<sup>1</sup> およびX<sup>2</sup> は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又はパーフロロアルキル基を示す〕で表わされるトリアゾール誘導体又はその塩を見出した。

【0006】従って、このトリアゾール誘導体の製造に有用な製造中間体およびこの製造方法が望まれる。

【0007】中間体として有用なアセトフェノン誘導体の製造法としては、特開昭59-163374号公報に記載の2, 2-ジフロロ-2-(1-メチルテトラゾール-5-イル)-2', 4'-ジフロロアセトフェノンの合成例が挙げられる。しかし、この方法は、塩基として水素化ナトリウムを用い、フッ素化試薬としてパークロリルフルオライドを用いフッ素化を繰り返し行うというものであり、一般的かつ実用的な方法とは言えないものであった。

【0008】従って本発明の目的は、抗菌作用を有する上記化合物(A)を有利に製造し得る合成中間体たるアセトフェノン誘導体およびその製造方法を提供することにある。

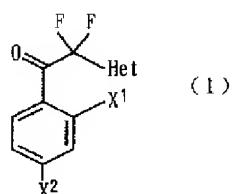
【0009】

【課題を解決するための手段】斯かる実状に鑑み本発明者は鋭意研究を行った結果、下記一般式（1）で表わされるアセトフェノン誘導体が上記化合物（A）の製造中間体として有用であり、かつこの中間体の有利な製法をも見出し本発明を完成した。

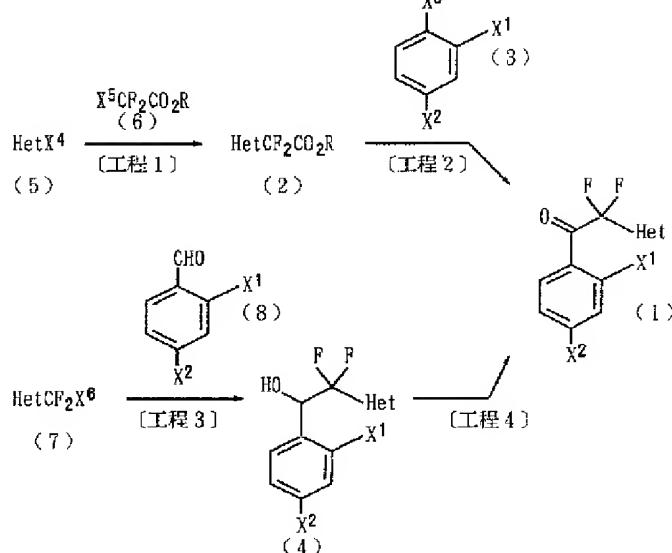
【0010】すなわち、本発明は、次の一般式（1）

【0011】

【化6】



【0012】〔式中、Hetは置換基を有していてもよいピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、チエニル、フリル、キノリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル又はベンズイミダゾリル基を示し、X<sup>1</sup> およびX<sup>2</sup> は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又はパーフロロアルキル基を示す〕で表わされる2, 2-ジフロロ-2-ヘテロアリールアセトフェノン誘導体又はその塩、および



【0015】〔式中、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup> およびX<sup>6</sup> はハロゲン原子を示し、Rは低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> およびHetは前記と同じものを示す〕

【0016】すなわち、既知化合物である、ヘテロアリールハライド誘導体（5）とジフロロハロ酢酸エステル（6）とを反応させ、得られた2, 2-ジフロロ-2-ヘテロアリール酢酸エステル（2）とハロベンゼン誘導体（3）とをカップリングさせるか、既知化合物であるヘテロアリールジフロロハロメチル誘導体（7）とベンズアルデヒド誘導体（8）とを亜鉛末存在下レフオルマ

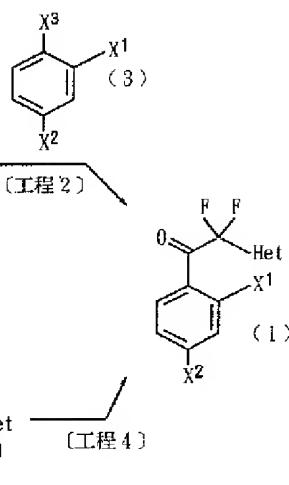
この製造方法を提供するものである。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明のアセトフェノン誘導体（1）又はその塩において、Hetで示される基としては、ピリジン又はキノリンが特に好ましく、Hetで示される基に置換する基としては、メチル基、エチル基等の低級アルキル基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のハロゲン原子、ニトロ基、アリールスルホニル基が好ましいものとして挙げられる。また、X<sup>1</sup> およびX<sup>2</sup> で示される基のうちハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、このうち、フッ素原子が特に好ましい。また、パーフロロアルキル基としては、炭素数1～6のものが好ましく、特にトリフロロメチル基、ペンタフロロエチル基が好ましく、更にトリフロロメチル基が好ましい。また、塩としては、塩酸塩、硝酸塩、フマル酸塩等が挙げられ、また水和物等の溶媒和物であってもよい。本発明のアセトフェノン誘導体（1）は、例えば次の反応式に従って製造することができる。

【0014】

【化7】



トスキ一反応を行わせ、得られた化合物（4）を酸化することによって2, 2-ジフロロ-2-ヘテロアリールアセトフェノン誘導体（1）を製造することができる。以下、上記の工程に従い本発明化合物（1）の製法を説明する。

【0017】〔工程1〕化合物（2）は、ヘテロアリールハライド誘導体（5）とジフロロハロ酢酸エステル（6）とを溶媒中、銅粉末を触媒とし反応させることにより、製造することができる。反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等の非水系極性溶媒

が使用できるが、特にジメチルスルホキシドが好ましい。反応温度は-40℃～溶媒の沸点であるが、好ましくは0～50℃である。原料であるヘテロアリールハライド誘導体(5)において、X<sup>4</sup>のハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられるが、中でもヨウ素が好ましい。ジフロロハロ酢酸エステル(6)において、ハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられるが、臭素若しくはヨウ素が好ましく、エステルとしては炭素数1～10までの低級アルキル基、アリール基、アラルキル基が挙げられるが、低級アルキル基が好ましく、特にエチル基が好ましい。

【0018】〔工程2〕本工程は、2,2-ジフロロ-2-ヘテロアリール酢酸エステル(2)と化合物(3)に有機金属試薬を作用させたものとを反応せしめ本発明化合物(1)を製造する工程である。ここで用いる溶媒としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系が好ましく、特にジエチルエーテルが好ましい。有機金属試薬としては、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、メチルリチウム、エチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラザン、ナトリウムアミド等が好ましく、特にn-ブチルリチウム又はリチウムジイソプロピルアミドが好ましい。また、化合物(3)の金属化合物の安定化剤として、ヘキサメチルホスホリックトリアミド、テトラメチルエチレンジアミン等を添加することができる。反応温度は、-100℃～20℃が好ましく、特に-78℃～-20℃が好ましい。

【0019】〔工程3〕化合物(4)は、ヘテロアリールジフロロハロメチル誘導体(7)とベンズアルデヒド誘導体(8)とを溶媒存在下、亜鉛末を触媒としたレフォルマトスキー反応により、製造することができる。反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホラスアミド等の非水系極性溶媒が使用できるが、特にN,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。原料であるヘテロアリールジフロロハロメチル誘導体(7)において、X<sup>6</sup>のハログンとしては、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。反応温度は-40℃～溶媒の沸点であるが、好ましくは30℃～60℃である。

【0020】〔工程4〕本工程は、化合物(4)を酸化せしめ目的とする本発明化合物(1)を得る工程である。ここで、反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素やアセトン等が使用できるが、特にクロロホルムが好ましい。酸化剤としては活性二酸化マンガン、ピリジニウムクロロクロメート等を用いることができるが、特に活性二酸化マンガンが好ましい。反応温度は-40℃～溶媒の沸点であるが、好ましくは0℃～50℃である。

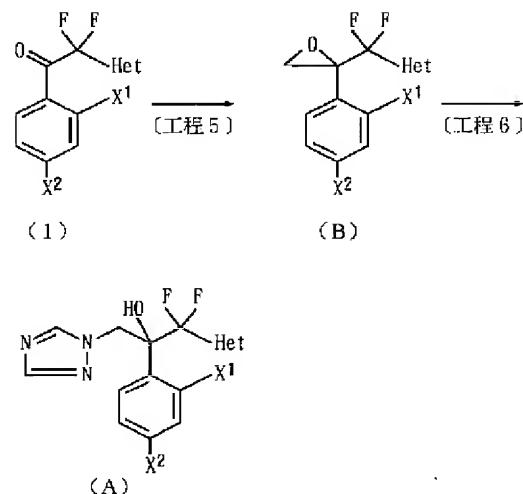
【0021】上記反応における反応混合物からの目的物

の単離手段は特に制限されず、例えば蒸留、各種クロマトグラフィー等により行うことができる。

【0022】このようにして得られた本発明化合物（1）は、以下の反応式に従って優れた抗真菌作用を有する化合物（A）とすることができる。

〔0023〕

【化8】



【0024】〔式中、 $H$ 、 $e$ 、 $t$ 、 $X^1$  および $X^2$  は前記と同じものを示す〕

すなわち、2, 2-ジフロロー-2-ヘテロアリールアセトフェノン誘導体(1)にエポキシメチル化剤を反応せしめオキシラン誘導体(B)を製造し、このオキシラン誘導体(B)に1, 2, 4-トリアゾール又はその塩を反応せしめれば、トリアゾール誘導体(A)又はその塩を得ることができる。

【0025】〔工程5〕化合物(B)は、溶媒中、化合物(1)に対し、2～5当量の塩基存在下、1～2当量のトリメチルスルホキソニウムヨーダイドやトリメチルスルホニウムヨーダイド等のエポキシメチレン化剤を反応させることにより得ることができる。溶媒としてはジメチルスルホキシド(DMSO)やテトラヒドロフラン等が好適に使用できる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、ナトリウムメトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等が使用でき、特に水素化ナトリウムが好ましい。反応温度は、-100℃～溶媒の沸点であるが、好ましくは、-40℃～50℃である。

【0026】〔工程6〕化合物(A)は、化合物(B)を溶媒中、塩基の存在下、1, 2, 4-トリアゾール又はそのアルカリ金属塩と反応させることにより得ることができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドが好適に使用できる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、tert-ブロキ

シカリウム等が使用できる。反応温度は、0℃～溶媒の沸点であるが、好ましくは、20℃～60℃である。

【0027】前記反応における反応混合物からの目的物の単離手段は特に制限されず、例えば再結晶、各種クロマトグラフィー等により行うことができる。また目的化合物の所望の塩への変換も定法に従って行うことができる。

【0028】化合物(A)又はその塩は、*in vitro*および*in vivo*においてアスペルギルス菌およびカンジダ菌を含む真菌類に対して優れた抗真菌作用を示し、かつ安全性も高いので種々の真菌感染症の予防および治療用の医薬として有用である。

#### 【0029】

【実施例】以下、参考例および実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0030】参考例1 エチル 2, 2-ジフロロ-2-(ピリジン-2-イル) 酢酸の合成

DMSO(5mL)に室温攪拌下、銅粉末(0.256g, 4mmol)およびエチル ブロモジフロロ酢酸(0.406g, 2mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した後、室温にて2-ブロモピリジン(0.158g, 1mmol)を滴下した。室温で1.5時間攪拌した後、反応溶液を塩化アンモニウム水溶液に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル溶液を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色油状物としてエチル 2, 2-ジフロロ-2-(ピリジン-2-イル) 酢酸(0.119g)を得た(収率5.9%)。

【0031】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.66(1H, d, J=5.0Hz), 7.87(1H, dd, J=7.7, 8.0Hz), 7.74(1H, d, J=8.0Hz), 7.45-7.4(1H, m), 4.38(2H, q, J=7.2Hz), 1.33(3H, t, J=7.2Hz)

【0032】MS m/z : 201 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1770

#### 【0033】参考例2 エチル 2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2, 2-ジフロロ酢酸の合成

参考例1と同様にして、エチル ブロモジフロロ酢酸および2, 5-ジブロモピリジンより、淡黄色油状物のエチル 2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2, 2-ジフロロ酢酸(収率9.2%)を得た。

【0034】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.72(1H, d, J=2.2Hz), 8.01(1H, dd, J=2.2, 8.2Hz), 7.65(1H, d, J=8.2Hz), 4.38(2H, q, J=7.2Hz), 1.33(3H, t, J=7.2Hz)

【0035】MS m/z : 279 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1780

#### 【0036】参考例3 エチル 2, 2-ジフロロ-2-(キノリン-2-イル) 酢酸の合成

参考例1と同様にして、エチル ブロモジフロロ酢酸および2-ブロモキノリンより、淡黄色油状物のエチル 2, 2-ジフロロ-2-(キノリン-2-イル) 酢酸

(収率5.6%)を得た。

【0037】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.33(1H, d, J=8.5Hz), 8.14(1H, d, J=8.5Hz), 7.87(1H, d, J=8.3Hz), 7.8-7.7(2H, m), 7.65-7.6(1H, m), 4.43(2H, q, J=7.1Hz), 1.36(3H, t, J=7.1Hz),

【0038】MS m/z : 251 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1790

#### 【0039】参考例4 エチル 2, 2-ジフロロ-2-(ピリミジン-2-イル) 酢酸の合成

参考例1と同様にして、エチル ブロモジフロロ酢酸および2-クロロピリミジンより、淡黄色油状物のエチル 2, 2-ジフロロ-2-(ピリミジン-2-イル) 酢酸(収率1.2%)を得た。

【0040】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.89(2H, d, J=4.9Hz), 7.49(1H, t, J=4.9Hz), 4.42(2H, q, J=7.2Hz), 1.35(3H, t, J=7.2Hz)

【0041】MS m/z : 202 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1780

#### 【0042】参考例5 エチル 2, 2-ジフロロ-2-(チオフェン-2-イル) 酢酸の合成

参考例1と同様にして、エチル ブロモジフロロ酢酸および2-ヨードチオフェンより、淡黄色油状物のエチル 2, 2-ジフロロ-2-(チオフェン-2-イル) 酢酸(収率7.4%)を得た。

【0043】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.48(1H, dd, J=1.4, 4.9Hz), 7.40(1H, dd, J=3.6, 1.4Hz), 7.1-7.05(1H, m), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 1.33(3H, t, J=7.1Hz)

【0044】MS m/z : 206 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1760

#### 【0045】参考例6 エチル 2, 2-ジフロロ-2-(5-ニトロフラン-2-イル) 酢酸の合成

参考例1と同様にして、エチル ブロモジフロロ酢酸および2-ブロモ-5-ニトロフランより、淡黄色油状物のエチル 2, 2-ジフロロ-2-(5-ニトロフラン-2-イル) 酢酸(収率7.2%)を得た。

【0046】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.35(1H, d, J=3.8Hz), 7.00(1H, d, J=3.8Hz), 4.43(2H, q, J=7.1Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz)

【0047】MS m/z : 235 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1770

#### 【0048】参考例7 エチル 2, 2-ジフロロ-2-[1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル] 酢酸の合成

参考例1と同様にして、エチル ブロモジフロロ酢酸および3-ヨード-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドールより、淡黄色油状物のエチル 2, 2-ジフロロ-2-[1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル] 酢酸(収率7.2%)を得た。

【0049】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.0-7.9(4H, m), 7.76(1H, d, J=7.7Hz), 7.65-7.55(1H, m), 7.5-7.45(3H, m), 7.

4-7.35(1H, m), 7.3-7.25(1H, m), 4.32(2H, q, J=7.2Hz),  
1.30(3H, t, J=7.2Hz)

【0050】MS m/z : 379 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1770

【0051】参考例8 エチル 2, 2-ジフロロ-2-(1, 3-チアゾール-2-イル) 酢酸の合成  
参考例1と同様にして、エチル ブロモジフロロ酢酸および2-ブロモ-1, 3-チアゾールより、淡黄色油状物のエチル 2, 2-ジフロロ-2-(1, 3-チアゾール-2-イル) 酢酸(収率37%)を得た。

【0052】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.93(1H, d, J=3.0Hz),  
7.59(1H, d, J=3.0Hz), 4.42(2H, q, J=7.1Hz), 1.37(3H, t, J=7.1Hz)

【0053】MS m/z : 207 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1780

【0054】参考例9 エチル 2-(4-ブロモ-1, 3-チアゾール-2-イル)-2, 2-ジフロロ酢酸の合成

参考例1と同様にして、エチル ブロモジフロロ酢酸および2, 4-ジブロモ-1, 3-チアゾールより、淡黄色油状物のエチル 2-(4-ブロモ-1, 3-チアゾール-2-イル)-2, 2-ジフロロ酢酸(収率62%)を得た。

【0055】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.48(1H, s), 4.42(2H, q, J=7.2Hz), 1.35(3H, t, J=7.2Hz)

【0056】MS m/z : 285 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1780

【0057】参考例10 エチル 2-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2, 2-ジフロロ酢酸の合成  
参考例1と同様にして、エチル ブロモジフロロ酢酸および3, 5-ジメチル-2-ヨードイソキサゾールより、淡黄色油状物のエチル 2-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2, 2-ジフロロ酢酸(収率93%)を得た。

【0058】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.34(2H, q, J=7.1Hz),  
2.5(3H, s), 2.33(3H, s), 1.35(3H, t, J=7.1Hz)

【0059】MS m/z : 219 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1750

【0060】参考例11 エチル 2-[3, 5-ジメチル-1-(フェニルスルホニル)ピラゾール-4-イル]-2, 2-ジフロロ酢酸の合成

参考例1と同様にして、エチル ブロモジフロロ酢酸および3, 5-ジメチル-4-ヨード-1-(フェニルスルホニル)ピラゾールより、淡黄色油状物のエチル 2-[3, 5-ジメチル-1-(フェニルスルホニル)ピラゾール-4-イル]-2, 2-ジフロロ酢酸(収率93%)を得た。

【0061】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.05-7.95(2H, m), 7.75-7.65(1H, m), 7.6-7.55(2H, m), 4.29(1H, q, J=7.1Hz),  
2.63(3H, s), 2.30(3H, s), 1.29(3H, t, J=7.1Hz)

【0062】MS m/z : 358 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1760

【0063】実施例1 1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロ-2-(ピリジン-2-イル)-1-エタノンの合成

1-ブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼン(2.0g, 10.4mmol)の無水テトラヒドロフラン(50mL)溶液に、-78°Cにて1.37M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(7.5mL, 10.3mmol)を滴下し、同温にて15分攪拌した。この溶液に、-78°Cにてエチル 2, 2-ジフルオロ-2-(ピリジン-2-イル)アセテート(2.1g, 7.8mmol)の無水テトラヒドロフラン(10mL)溶液を滴下した。同温にて、1時間攪拌した後、反応溶液を塩化アンモニウム水溶液に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル溶液を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色油状物として1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロ-2-(ピリジン-2-イル)-1-エタノン(1.64g)を得た(収率78%)。

【0064】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.58(1H, d, J=4.7Hz),  
8.15-8.05(1H, m), 7.95-7.9(1H, m), 7.85-7.8(1H, m), 7.5-7.4(1H, m), 7.0-6.9(1H, m), 6.85-6.75(1H, m)

【0065】MS m/z : 269 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1705

【0066】実施例2 1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロ-2-(チオフェン-2-イル)-1-エタノンの合成

実施例1と同様にして、エチル 2, 2-ジフルオロ-2-(2-チエニル)酢酸と1-ブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼンより、淡黄色油状物の1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロ-2-(チオフェン-2-イル)-1-エタノン(収率67%)を得た。

【0067】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.9-7.8(1H, m), 7.55-7.5(1H, m), 7.4-7.3(1H, m), 7.1-7.05(1H, m), 7.0-6.85(2H, m)

【0068】MS m/z : 274 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1710

【0069】実施例3 1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロ-2-[1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル]-1-エタノンの合成

実施例1と同様にして、エチル 2, 2-ジフルオロ-2-[1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル]酢酸と1-ブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼンより、淡黄色油状物の1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロ-2-[1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル]-1-エタノン(収率85%)を得た。

【0070】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 7.95-7.85(3H, m), 7.74(1H, d, J=7.7Hz), 7.6-7.55(1H, m), 7.5-7.4(3H, m), 7.4-7.35(1H, m), 7.35-7.25(1H, m), 7.0-6.9(2H, m)

【0071】MS  $m/z$  : 447 ( $M^+$ )

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 1720

【0072】実施例4 2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-1-エタノンの合成

実施例1と同様にして、エチル 2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2,2-ジフロロ酢酸と1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼンより、淡黄色油状物の2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-1-エタノン(収率19%)を得た。

【0073】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 8.72(1H, d, J=2.2Hz), 8.02(1H, dd, J=2.2, 8.5Hz), 7.67(1H, d, J=8.5Hz), 7.5-7.45(1H, m), 7.0-6.9(2H, t, J=8.0Hz)

【0074】MS  $m/z$  : 347 ( $M^+$ )

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 1720

【0075】実施例5 2-(4-ブロモ-1,3-チアゾール-2-イル)-1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-1-エタノンの合成

実施例1と同様にして、エチル 2,2-ジフロロ-2-(4-ブロモ-1,3-チアゾール-2-イル)酢酸と1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼンより、淡黄色油状物の2-(4-ブロモ-1,3-チアゾール-2-イル)-1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-1-エタノン(収率22%)を得た。

【0076】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 8.1-8.0(1H, m), 7.5(1H, s), 7.1-7.0(1H, m), 6.95-6.85(1H, m)

【0077】MS  $m/z$  : 353 ( $M^+$ )

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 1720

【0078】実施例6 1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-2-(キノリン-2-イル)-1-エタノンの合成

実施例1と同様にして、エチル 2,2-ジフロロ-2-(キノリン-2-イル)酢酸と1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼンより、淡黄色油状物の1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-2-(キノリン-2-イル)-1-エタノン(収率79%)を得た。

【0079】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 8.34(1H, d, J=8.5Hz), 8.15-8.1(1H, m), 7.99(1H, d, J=8.5Hz), 7.9-7.8(2H, m), 7.75-7.65(1H, m), 7.6-7.55(1H, m), 7.0-6.95(1H, m), 6.8-6.7(1H, m)

【0080】MS  $m/z$  : 319 ( $M^+$ )

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 1720

【0081】実施例7 1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-2-(ピリミジン-2-イ

ル)-1-エタノンの合成

実施例1と同様にして、エチル 2,2-ジフロロ-2-(ピリミジン-2-イル)酢酸と1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼンより、淡黄色油状物の1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-2-(ピリミジン-2-イル)-1-エタノン(収率58%)を得た。

【0082】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 8.88(2H, d, J=4.7Hz), 8.15-8.05(1H, m), 7.48(1H, t, J=4.9Hz), 7.05-7.0(1H, m), 6.85-6.75(1H, m)

【0083】MS  $m/z$  : 270 ( $M^+$ )

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 1720

【0084】実施例8 1-(2,4-ジフロロフェニル)-2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2,2-ジフロロ-1-エタノンの合成

実施例1と同様にして、エチル 2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2,2-ジフロロ-1-エタノン(収率31%)を得た。

【0085】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 7.95-7.85(1H, m), 7.0-6.9(2H, m), 2.45(3H, s), 2.37(3H, s)

【0086】MS  $m/z$  : 288 ( $M^+$ )

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 1710

【0087】実施例9 1-(2,4-ジフロロフェニル)-2-[3,5-ジメチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2,2-ジフロロ-1-エタノンの合成

実施例1と同様にして、エチル 2-[3,5-ジメチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2,2-ジフロロ酢酸と1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼンより、淡黄色油状物の1-(2,4-ジフロロフェニル)-2-[3,5-ジメチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2,2-ジフロロ-1-エタノン(収率85%)を得た。

【0088】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 8.0-7.95(2H, m), 7.85-7.8(1H, m), 7.7-7.65(1H, m), 7.6-7.55(2H, m), 7.0-6.85(2H, m), 2.55(3H, s), 2.21(3H, s)

【0089】FAB-MS  $m/z$  : 427 ( $M+H$ )

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 1710

【0090】実施例10 1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-2-(5-ニトロフラン-2-イル)-1-エタノンの合成

実施例1と同様にして、エチル 2,2-ジフロロ-2-(5-ニトロフラン-2-イル)酢酸と1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼンより、淡黄色油状物の1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-2-(5-ニトロフラン-2-イル)-1-エタノン(収率58%)を得た。

率32%)を得た。

【0091】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.05-7.95(1H, m), 7.38(1H, d, J=3.8Hz), 7.0-6.9(2H, m), 7.02(1H, d, J=3.8Hz)

【0092】FAB-MS m/z : 320 (M+H)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1710

【0093】実施例11 2, 2-ジフロロ-2-(チオフェン-2-イル)-1-[4-(トリフロロメチル)フェニル]-1-エタノンの合成

実施例1と同様にして、エチル 2, 2-ジフロロ-2-(チオフェン-2-イル)酢酸と1-ブロモ-4-トリフルオロメチルベンゼンより、淡黄色油状物の2, 2-ジフロロ-2-(チオフェン-2-イル)-1-[4-(トリフロロメチル)フェニル]-1-エタノン(収率68%)を得た。

【0094】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.74(2H, d, J=8.5Hz), 7.55(1H, dd, J=1.1, 4.9Hz), 7.35-7.3(1H, m), 7.1-7.05(1H, m)

【0095】MS m/z : 306 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1710

【0096】実施例12 2, 2-ジフロロ-1-(4-フロロフェニル)-2-(チオフェン-2-イル)-1-エタノンの合成

実施例1と同様にして、エチル 2, 2-ジフロロ-2-(チオフェン-2-イル)酢酸と1-ブロモ-4-フルオロベンゼンより、淡黄色油状物の2, 2-ジフロロ-1-(4-フロロフェニル)-2-(チオフェン-2-イル)-1-エタノン(収率69%)を得た。

【0097】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.8-7.7(1H, m), 7.6-7.5(2H, m), 7.4-7.35(1H, m), 7.3-7.05(3H, m)

【0098】MS m/z : 256 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1715

【0099】参考例12 2-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1-(2, 4-ジフロロフェニル)-2, 2-ジフロロ-1-エタノールの合成

ジメチルホルムアミド(50mL)に室温攪拌下、2-(ブロモジフロロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾール(2.5g, 11.4mmol)、亜鉛粉末(2.6g, 40mmol)および2, 4-ジフロロベンズアルデヒド(2.82g, 20mmol)を加え、70°Cにて15時間攪拌した後、反応溶液を塩化アンモニウム水溶液に注なし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル溶液を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色粉末の2-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1-(2, 4-ジフロロフェニル)-2, 2-ジフロロ-1-エタノール(2.15g)を得た(収率58%)。

【0100】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.16(1H, d, J=8.0Hz), 8.00(1H, d, J=8.0Hz), 7.7-7.5(3H, m), 7.0-6.9(1H, m), 6.9-6.8(1H, m), 5.88(1H, dd, J=3, 4, 18Hz), 4.37(1H, d, J=4Hz)

4Hz)

【0101】MS m/z : 328 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3300

mp : 122-123°C

【0102】参考例13 2-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2, 2-ジフロロ-1-(4-フロロフェニル)-1-エタノールの合成

参考例12と同様にして、2-(ブロモジフロロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾールと4-フロロベンズアルデヒドより、無色粉末の2-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2, 2-ジフロロ-1-(4-フロロフェニル)-1-エタノール(収率58%)を得た。

【0103】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.13(1H, d, J=7.7Hz), 7.96(1H, d, J=7.8Hz), 7.6-7.45(4H, m), 7.1-7.0(2H, m), 5.52(1H, dd, J=5.2, 16.4Hz), 4.25(1H, br)

【0104】MS m/z : 309 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3140

mp : 142-143°C

【0105】参考例14 2-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2, 2-ジフロロ-1-(4-メチルフェニル)-1-エタノールの合成

参考例12と同様にして、2-(ブロモジフロロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾールと4-メチルベンズアルデヒドより、淡黄色粉末の2-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2, 2-ジフロロ-1-(4-フロロフェニル)-1-エタノール(収率42%)を得た。

【0106】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.08(1H, d, J=7.1Hz), 7.91(1H, d, J=7.1Hz), 7.65-7.6(1H, m), 7.55-7.45(2H, m), 7.15-7.1(2H, m), 7.15-7.1(1H, m), 5.84(1H, dd, J=4, 8, 17.4Hz), 4.25(1H, br)

【0107】MS m/z : 305 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3200

mp : 102-104°C

【0108】参考例15 2-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2, 2-ジフロロ-1-[4-(トリフロロメチル)フェニル]-1-エタノールの合成

参考例12と同様にして、2-(ブロモジフロロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾールと4-トリフロロメチルベンズアルデヒドより、淡黄色粉末の2-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2, 2-ジフロロ-1-[4-(トリフロロメチル)フェニル]-1-エタノール(収率17%)を得た。

【0109】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.15(1H, d, J=7.0Hz), 7.98(1H, d, J=7.0Hz), 7.64(4H, s), 7.6-7.55(2H, m), 5.61(1H, dd, J=5.2, 16.9Hz), 4.4(1H, br)

【0110】MS m/z : 359 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3150

mp : 150-151°C

【0111】参考例16 2-(1, 3-ベンゾオキサ

ゾール-2-イル)-1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-1-エタノールの合成  
参考例12と同様にして、2-(ブロモジフロロメチル)-1,3-ベンゾオキサゾールと2,4-ジフロロベンズアルデヒドより、淡黄色粉末の2-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-1-エタノール(収率78%)を得た。

【0112】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.83(1H,d,J=7.4Hz), 7.7-7.6(2H,m), 7.55-7.45(2H,m), 7.0-6.95(1H,m), 6.9-6.8(1H,m), 5.85(1H,dd,J=3,18Hz), 3.9(1H,br)

【0113】MS m/z: 311 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3100

mp: 146-147°C

【0114】参考例17 2-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2,2-ジフロロ-1-(4-メチルフェニル)-1-エタノールの合成

参考例12と同様にして、2-(ブロモジフロロメチル)-1,3-ベンゾオキサゾールと4-メチルベンズアルデヒドより、淡黄色粉末の2-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2,2-ジフロロ-1-(4-メチルフェニル)-1-エタノール(収率26%)を得た。

【0115】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.79(1H,d,J=8.0Hz), 7.65-7.6(2H,m), 7.5-7.4(2H,m), 7.3-7.25(2H,m), 7.25-7.15(1H,m), 5.82(1H,dd,J=3.7,18.3Hz), 3.30(1H,br), 2.42(3H,s)

【0116】MS m/z: 289 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3250

mp: 97-99°C

【0117】参考例18 1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-2-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1-エタノールの合成

参考例12と同様にして、2-(ブロモジフロロメチル)-1,3-ベンズイミダゾールと2,4-ジフロロベンズアルデヒドより、淡黄色粉末の1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-2-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1-エタノール(収率33%)を得た。

【0118】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.82(1H,d,J=7.7Hz), 7.75-7.7(1H,m), 7.5-7.35(3H,m), 7.0-6.95(1H,m), 6.9-6.8(1H,m), 5.92(1H,dd,J=3,19Hz), 3.99(3H,s), 3.3(1H,s)

【0119】MS m/z: 324 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3100

mp: 195-197°C

【0120】実施例13 2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-1-エタノンの合成

クロロホルム(10mL)に室温攪拌下、2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-1-エタノール(0.89g, 2.7mmol)および活性二酸化マンガン(2.0g)を加え、室温にて15時間攪拌した後、反応溶液を沪過し、沪液を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色油粉末として2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-1-エタノン(0.42g)を得た(収率47%)。

【0121】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.15-8.05(2H,m), 8.0-7.95(1H,m), 7.6-7.55(2H,m), 7.05-6.95(1H,m), 6.9-6.8(1H,m)

【0122】MS m/z: 325 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1710

mp: 61-62°C

【0123】実施例14 2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2,2-ジフロロ-1-(4-フロロフェニル)-1-エタノンの合成

実施例13と同様にして、2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2,2-ジフロロ-1-(4-フロロフェニル)-1-エタノールより、淡黄色粉末の2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2,2-ジフロロ-1-(4-フロロフェニル)-1-エタノン(収率95%)を得た。

【0124】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.25-8.15(2H,m), 8.15-8.05(1H,m), 8.05-7.95(1H,m), 7.6-7.5(2H,m), 7.2-7.1(2H,m)

【0125】MS m/z: 307 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1705

mp: 90-91°C

【0126】実施例15 2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2,2-ジフロロ-1-[4-(トリフロロメチル)フェニル]-1-エタノンの合成

実施例13と同様にして、2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2,2-ジフロロ-1-[4-(トリフロロメチル)フェニル]-1-エタノールより、淡黄色粉末の2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2,2-ジフロロ-1-[4-(トリフロロメチル)フェニル]-1-エタノン(収率60%)を得た。

【0127】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.26(2H,d,J=7.9Hz), 8.1-8.05(1H,m), 8.05-8.0(1H,m), 7.76(2H,d,J=8.2Hz), 7.6-7.5(2H,m)

【0128】MS m/z: 357 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1715

mp: 74-75°C

【0129】実施例16 2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-1-エタノンの合成

実施例13と同様にして、2-(1,3-ベンゾチアゾ

ゾール-2-イル)-1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-1-エタノールより、淡黄色粉末の2-(1,3-ベンズオキサゾール-2-イル)-1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-1-エタノン(収率42%)を得た。

【0130】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 8.15-8.1(1H,m), 7.82(1H,d,J=7.7Hz), 7.68(1H,d,J=7.4Hz), 7.55-7.4(2H,m), 7.1-7.0(1H,m), 6.9-6.8(1H,m)

【0131】MS m/z : 309 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1705

mp : 71-72°C

【0132】実施例17 1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-2-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1-エタノンの合成  
実施例13と同様にして、1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-2-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1-エタノールより、淡黄色粉末の1-(2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-2-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1-エタノン(収率37%)を得た。

【0133】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 8.2-8.1(1H,m), 7.8-7.75(1H,m), 7.45-7.4(2H,m), 7.35-7.3(1H,m), 7.05-7.65(1H,m), 6.85-6.75(1H,m), 4.06(3H,s)

【0134】MS m/z : 322 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1710

mp : 110-111°C

【0135】参考例19 2-[2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]ピリジンの合成

6.0%NaH(60mg, 1.5mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)-DMSO(10mL)サスペンションを外温50°Cに加温し、トリメチルスルホキソニウムヨーダイト(331mg, 1.5mol)を少量ずつ加え同温にて15分攪拌した後、-20°Cに冷却し(1-2,4-ジフロロフェニル)-2,2-ジフロロ-2-(2-ピリジル)-1-エタノン(370mg, 1.38mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を滴下した。室温にて1.5時間攪拌後、反応液を冰水に注加し、エーテルにて抽出した。エーテル溶液を水洗後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減压下留去し、淡黄色油状物として2-[2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]ピリジン(152mg, 収率39%)を得た。

【0136】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 8.7-8.65(1H,m), 7.8-7.7(1H,m), 7.6-7.55(1H,m), 7.5-7.45(1H,m), 7.4-7.3(1H,m), 6.85-6.7(2H,m), 3.5-3.45(1H,m), 3.0-2.95(1H,m)

【0137】MS(FAB)m/z : 284 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1240

【0138】参考例20 2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-[ジフロロ(2-チエニル)メチル]オキシランの合成

参考例19と同様にして淡黄色油状物の2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-[ジフロロ(2-チエニル)メチル]オキシラン(収率61%)を得た。

【0139】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 7.5-7.3(3H,m), 7.05-7.0(1H,m), 6.91-6.86(2H,m), 3.25-3.2(1H,m), 3.0-2.95(1H,m)

【0140】MS(FAB)m/z : 289 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1245

【0141】参考例21 3-[2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドールの合成

参考例19と同様にして淡黄色油状物の3-[2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(収率20%)を得た。

【0142】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 8.05-7.95(2H,m), 7.95-7.9(1H,m), 7.76(1H,s), 7.64-7.55(2H,m), 7.5-7.4(2H,m), 7.4-7.3(2H,m), 7.3-7.2(1H,m), 6.9-6.8(2H,m), 3.17(1H,d,J=5.2Hz), 2.48(1H,d,J=5.2Hz)

【0143】MS m/z : 461 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1240

【0144】参考例22 5-ブロモ-2-[2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]ピリジンの合成

参考例19と同様にして淡黄色油状物の5-ブロモ-2-[2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]ピリジン(収率55%)を得た。

【0145】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 8.71(1H,d,J=2.2Hz), 7.92(1H,dd,J=2.2,8.5Hz), 7.46(1H,d,J=8.5Hz), 7.4-7.3(1H,m), 6.95-6.85(2H,m)

【0146】MS m/z : 360 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1245

【0147】参考例23 4-ブロモ-2-[2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]-1,3-チアゾールの合成

参考例19と同様にして淡黄色油状物の4-ブロモ-2-[2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]-1,3-チアゾール(収率43%)を得た。

【0148】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 7.5-7.4(2H,m), 6.8-6.9(2H,m), 3.6-3.55(1H,m), 3.05-3.0(1H,m)

【0149】MS m/z : 367 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup> : 1260

【0150】参考例24 2-[2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチ

## ル】キノリンの合成

参考例19と同様にして淡黄色油状物の2-[〔2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]キノリン(収率90%)を得た。  
 【O151】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 8.22(1H,d,J=8.5Hz), 8.17(1H,d,J=8.5Hz), 7.85(1H,d,J=7.7Hz), 7.8-7.65(1H,m), 7.63(1H,d,J=8.2Hz), 7.59(1H,d,J=8.5Hz), 7.45-7.4(1H,m), 6.85-6.7(2H,m)

【O152】MS m/z: 333 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup>: 1245

【O153】参考例25 2-[〔2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]ピリミジンの合成

参考例19と同様にして淡黄色油状物の2-[〔2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]ピリミジン(収率49%)を得た。

【O154】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 8.85(2H,d,J=4.9Hz), 7.55-7.5(1H,m), 7.42(1H,t,J=4.9Hz), 6.9-6.85(1H,m), 6.75-6.7(1H,m), 3.6-3.55(1H,m), 3.05-3.0(1H,m)

【O155】MS m/z: 284 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup>: 1240

【O156】参考例26 4-[〔2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]-3,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

参考例19と同様にして淡黄色油状物の4-[〔2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]-3,5-ジメチルイソオキサゾール(収率60%)を得た。

【O157】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 7.40-7.35(1H,m), 6.95-6.8(2H,m), 3.3-3.25(1H,m), 3.0-2.95(1H,m), 2.26(3H,s), 2.16(3H,s)

【O158】MS m/z: 301 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup>: 1240

【O159】参考例27 4-[〔2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]-3,5-ジメチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾールの合成

参考例19と同様にして淡黄色油状物の4-[〔2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]-3,5-ジメチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール(収率23%)を得た。

【O160】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 7.90-7.87(2H,m), 7.65-7.60(1H,m), 7.50-7.45(2H,m), 7.15-7.10(1H,m), 6.73-6.66(1H,m), 6.62-6.55(1H,m), 3.14-3.12(1H,m), 2.85-2.82(1H,m), 2.30(3H,s), 2.02(3H,s)

【O161】MS m/z: 440 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup>: 1240

【O162】参考例28 2-[〔2-(2,4-ジフ

ロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]-5-ニトロフランの合成

参考例19と同様にして淡黄色油状物の2-[〔2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]-5-ニトロフラン(収率3%)を得た。

【O163】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 7.5-7.4(1H,m), 7.29(1H,d,J=3.8Hz), 6.95-6.9(1H,m), 6.85-6.75(1H,m), 6.78(1H,d,J=4.1Hz), 3.5-3.45(1H,m), 3.05-3.0(1H,m)

【O164】MS m/z: 317 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup>: 1250

【O165】参考例29 2-[ジフロロ(2-チエニル)メチル]-2-[4-(トリフロロメチル)フェニル]オキシランの合成

参考例19と同様にして淡黄色油状物の2-[ジフロロ(2-チエニル)メチル]-2-[4-(トリフロロメチル)フェニル]オキシラン(収率55%)を得た。

【O166】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 7.6-7.5(4H,m), 7.4-7.35(1H,m), 7.2-7.15(1H,m), 7.0-6.95(1H,m), 3.45-3.4(1H,m), 2.95-2.9(1H,m)

【O167】MS m/z: 320 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup>: 1250

【O168】参考例30 2-[ジフロロ(2-チエニル)メチル]-2-(4-フロロフェニル)オキシランの合成

参考例19と同様にして淡黄色油状物の2-[ジフロロ(2-チエニル)メチル]-2-(4-フロロフェニル)オキシラン(収率79%)を得た。

【O169】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 7.45-7.4(1H,m), 7.4-7.3(2H,m), 7.2-7.15(1H,m), 7.15-7.0(3H,m), 3.4-3.35(1H,m), 3.0-2.95(1H,m)

【O170】MS m/z: 270 (M<sup>+</sup>)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup>: 1250

【O171】参考例31 2-[〔2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]-1,3-ベンゾチアゾールの合成

参考例19と同様にして淡黄色粉末の2-[〔2-(2,4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル](ジフロロ)メチル]-1,3-ベンゾチアゾール(収率23%)を得た。

【O172】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 8.16(1H,d,J=7.7Hz), 7.95(1H,d,J=8.0Hz), 7.6-7.4(3H,m), 6.9-6.7(2H,m), 3.65-3.6(1H,m), 3.05-2.95(1H,m)

【O173】MS m/z: 339 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1250

mp: 107-108°C

【O174】参考例32 2,4-ジフロロ[2-(4-フロロフェニル)-2-オキシラニル]メチル]-1,3-ベンゾチアゾールの合成

参考例19と同様にして淡黄色粉末の2,4-ジフロロ

〔2-(4-フロロフェニル)-2-オキシラニル〕メチル]-1, 3-ベンゾチアゾール(収率21%)を得た。

【0175】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 8.15(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.92(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.6-7.45(4H, m), 7.0(2H, m), 3.65(1H, m), 3.0(1H, m)

【0176】MS  $m/z$  : 321 ( $M^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 1240

mp : 57-58°C

【0177】参考例33 2-[〔2-(2, 4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル〕(ジフロロ)メチル]-1, 3-ベンゾオキサゾールの合成

参考例19と同様にして淡黄色粉末の2-[〔2-(2, 4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル〕(ジフロロ)メチル]-1, 3-ベンゾオキサゾール(収率21%)を得た。

【0178】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 7.83(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.6-7.4(3H, m), 6.95-6.85(1H, m), 6.8-6.75(1H, m), 3.65-3.6(1H, m), 3.1-3.05(1H, m)

【0179】MS  $m/z$  : 4323 ( $M^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 1240

mp : 91-92°C

【0180】参考例34 2-[〔2-(2, 4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル〕(ジフロロ)メチル]-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの合成

参考例19と同様にして淡黄色粉末の2-[〔2-(2, 4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル〕(ジフロロ)メチル]-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(収率21%)を得た。

【0181】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 7.83(1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.6-7.55(1H, m), 7.4-7.3(3H, m), 6.9-6.8(2H, m), 3.91(3H, s), 3.3-3.25(1H, m), 3.05-3.0(1H, m)

【0182】MS  $m/z$  : 336 ( $M^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 1255

mp : 123-125°C

【0183】参考例35 2-(2, 4-ジフロロフェニル)-1, 1-ジフロロ-1-(2-ピリジル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの合成

2-[〔2-(2, 4-ジフロロフェニル)-2-オキシラニル〕(ジフロロ)メチル]ピリジン(152mg, 0.54mmol)のDMF(10mL)溶液に、1, 2, 4-トリアゾール(100mg, 1.4mmol)および炭酸カリウム(100mg, 0.7mmol)を加え、室温にて12時間、次いで外温50°Cにて1時間攪拌した。反応終了後、エーテルにて希釈し、不溶物を汎去し、エーテル溶液を水洗後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下留去した。得られた残渣をイソプロピルエーテル-酢酸エチルにて再結晶し、無色結晶として2-(2, 4-ジフロ

ロフェニル)-1, 1-ジフロロ-1-(2-ピリジル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(77mg, 収率41%)を得た。

【0184】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 8.57(1H, d,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 8.32(1H, s), 7.80(1H, dt,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ), 7.57(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.5-7.4(2H, m), 6.86(1H, s), 6.8-6.7(2H, m), 5.36(1H, d,  $J=14.3\text{Hz}$ ), 4.87(1H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ )

【0185】MS  $m/z$  : 353 ( $M+H$ )

MS(FAB)  $m/z$  : 353 ( $M+H$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3400 mp : 101-103°C

【0186】参考例36 2-(2, 4-ジフロロフェニル)-1, 1-ジフロロ-1-(2-チエニル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの合成

参考例35と同様にして無色粉末の2-(2, 4-ジフロロフェニル)-1, 1-ジフロロ-1-(2-チエニル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(収率44%)を得た。

【0187】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 8.10(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.81(1H, s), 7.45-7.35(2H, m), 7.15-7.1(1H, m), 7.0-6.95(1H, m), 6.8-6.65(2H, m), 5.66(1H, s), 5.40(1H, d,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 4.72(1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ )

【0188】MS  $m/z$  : 358 ( $M+H$ )

MS(FAB)  $m/z$  : 358 ( $M+H$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3150

mp : 130-132°C

【0189】参考例37 2-(2, 4-ジフロロフェニル)-1, 1-ジフロロ-1-[1-(フェニルスルホニル)-1H-3-インドリル]-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの合成

参考例35と同様にして無色粉末の2-(2, 4-ジフロロフェニル)-1, 1-ジフロロ-1-[1-(フェニルスルホニル)-1H-3-インドリル]-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(収率11%)を得た。

【0190】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 8.13(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.94(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.9-7.8(3H, m), 7.65-7.55(1H, m), 7.55-7.45(4H, m), 7.35-7.3(1H, m), 7.2-7.15(1H, m), 7.05-6.95(1H, m), 6.75-6.65(1H, m), 6.4-6.3(1H, m), 5.60(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 5.47(1H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 4.78(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ )

【0191】MS  $m/z$  : 530 ( $M^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3400

mp : 136-138°C

【0192】参考例38 1-(5-ブロモ-2-ピリジル)-2-(2, 4-ジフロロフェニル)-1, 1-ジフロロ-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの合成

参考例35と同様にして無色粉末の1-(5-ブロモ-2-ピリジル)-2-(2,4-ジフロロフェニル)-1,1-ジフロロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(収率6.7%)を得た。

【0193】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 8.69(1H,d,J=1.9Hz), 8.24(1H,s), 7.92(1H,dd,J=2.2,8.5Hz), 7.75(1H,s), 7.47(1H,d,J=8.5Hz), 7.25-7.15(1H,m), 6.8-6.7(2H,m), 5.85-5.75(1H,m), 5.58(1H,d,J=14.3Hz), 4.73(1H,d,J=14.0Hz)

【0194】MS m/z : 431 (M+H)

MS(FAB) m/z : 431 (M+H)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3400

mp : 142-143°C

【0195】参考例39 1-(4-ブロモ-1,3-チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフロロフェニル)-1,1-ジフロロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの合成  
参考例35と同様にして無色粉末の1-(4-ブロモ-1,3-チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフロロフェニル)-1,1-ジフロロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(収率3.9%)を得た。

【0196】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 8.14(1H,s), 7.78(1H,s), 7.6-7.5(1H,m), 7.44(1H,s), 6.85-6.7(2H,m), 5.92(1H,s), 5.46(1H,d,J=14.3Hz), 4.92(1H,d,J=14.3Hz)

【0197】MS m/z : 437 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3400

mp : 91-93°C

【0198】参考例40 2-(2,4-ジフロロフェニル)-1,1-ジフロロ-1-(2-キノリル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの合成

参考例35と同様にして無色粉末の2-(2,4-ジフロロフェニル)-1,1-ジフロロ-1-(2-キノリル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(収率5.0%)を得た。

【0199】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 8.28(1H,d,J=8.5Hz), 8.19(1H,s), 8.10(1H,d,J=8.5Hz), 7.88(1H,d,J=8.2Hz), 7.85-7.8(1H,m), 7.7-7.65(3H,m), 7.5-7.4(1H,m), 7.19(1H,s), 6.8-6.6(2H,m), 5.43(1H,d,J=14.3Hz), 4.95(1H,d,J=14.5Hz)

【0200】MS m/z : 403 (M+H)

MS(FAB) m/z : 403 (M+H)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3200

mp : 136-138°C

【0201】参考例41 2-(2,4-ジフロロフェニル)-1,1-ジフロロ-1-(2-ピリミジン-2-イル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの合成

参考例35と同様にして無色粉末の2-(2,4-ジフロロフェニル)-1,1-ジフロロ-1-(2-ピリミジン-2-イル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(収率1.5%)を得た。

【0202】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 8.82(2H,d,J=5.0Hz), 8.15(1H,s), 7.73(1H,s), 7.65-7.6(1H,m), 7.43(1H,t,J=5.0Hz), 6.8-6.7(2H,m), 6.09(1H,s), 5.42(1H,d,J=14.5Hz), 4.97(1H,d,J=14.3Hz)

【0203】MS(FAB) m/z : 354 (M+H)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3200

mp : 129-131°C

【0204】参考例42 2-(2,4-ジフロロフェニル)-1-(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)-1,1-ジフロロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの合成

参考例35と同様にして無色粉末の2-(2,4-ジフロロフェニル)-1-(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)-1,1-ジフロロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(収率7.9%)を得た。

【0205】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 8.15(1H,s), 7.8(1H,s), 7.25-7.20(1H,m), 6.8-6.7(2H,m), 5.67(1H,d,J=3.1Hz), 5.51(1H,d,J=14.3Hz), 4.82(1H,d,J=14.6Hz), 2.01(3H,s), 1.96(3H,s)

【0206】MS m/z : 370 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3150

mp : 188-189°C

【0207】参考例43 2-(2,4-ジフロロフェニル)-1-(3,5-ジメチル-1-(フェニルスルホニル)-4-ピラゾリル)-1,1-ジフロロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの合成

参考例35と同様にして無色粉末の2-(2,4-ジフロロフェニル)-1-(3,5-ジメチル-1-(フェニルスルホニル)-4-ピラゾリル)-1,1-ジフロロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(収率2.3%)を得た。

【0208】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 8.13(1H,s), 7.95-7.9(2H,m), 7.78(1H,s), 7.75-7.65(1H,m), 7.6-7.5(2H,m), 7.0-6.9(1H,m), 6.75-6.65(1H,m), 6.5-6.4(1H,m), 5.61(1H,br), 5.47(1H,d,J=14.6Hz), 4.78(1H,d,J=14.8Hz), 2.14(3H,br), 1.93(3H,br)

【0209】MS m/z : 510 (M<sup>+</sup>)

IR(CHCl<sub>3</sub>)cm<sup>-1</sup> : 3100

mp : 175-176°C

【0210】参考例44 2-(2,4-ジフロロフェニル)-1,1-ジフロロ-1-(5-ニトロ-2-フリル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの合成

参考例35と同様にして無色油状物の2-(2,4-ジ

フロフェニル) -1, 1-ジフロロ-1-(5-ニトロ-2-フリル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(収率49%)を得た。

【O211】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 8.16(1H,s), 7.84(1H,s), 7.5-7.45(1H,m), 7.26(1H,d,J=3.6Hz), 6.85-6.75(2H,m), 6.73(1H,d,J=3.8Hz), 5.9(1H,br), 5.39(1H,d,J=14.6Hz), 4.88(1H,d,J=14.3Hz)

【O212】MS m/z: 368 (M<sup>+</sup>)

IR(CHCl<sub>3</sub>)cm<sup>-1</sup>: 3050

【O213】参考例45 1, 1-ジフロロ-2-(4-フロロフェニル)-1-(2-チエニル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの合成

参考例35と同様にして無色粉末の1, 1-ジフロロ-2-(4-フロロフェニル)-1-(2-チエニル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(収率88%)を得た。

【O214】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 8.10(1H,d,J=1.4Hz), 7.75(1H,s), 7.4-7.35(2H,m), 7.25-7.2(1H,m), 7.1-7.05(1H,m), 7.0-6.9(2H,m), 5.68(1H,s), 5.45(1H,d,J=14.3Hz), 4.73(1H,dd,J=1.4, 14.3Hz)

【O215】MS m/z: 340 (M+H)

MS(FAB) m/z: 340 (M+H)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3200

mp: 110-112°C

【O216】参考例46 1, 1-ジフロロ-1-(2-チエニル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-[4-(トリフロロメチル)フェニル]-2-プロパノールの合成

参考例35と同様にして無色粉末の1, 1-ジフロロ-1-(2-チエニル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-[4-(トリフロロメチル)フェニル]-2-プロパノール(収率34%)を得た。

【O217】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 7.94(1H,s), 7.84(1H,s), 7.59(1H,d,J=8.5Hz), 7.32(1H,d,J=4.9Hz), 7.0-6.95(1H,m), 6.9-6.85(1H,m), 5.6(1H,s), 4.96(1H,d,J=14.6Hz), 4.89(1H,d,J=14.3Hz)

【O218】MS m/z: 390 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3200

mp: 117-118°C

【O219】参考例47 1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(2, 4-ジフロロフェニル)-1, 1-ジフロロ-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの合成

参考例35と同様にして無色粉末の1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(2, 4-ジフロロフェニル)-1, 1-ジフロロ-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(収率

82%)を得た。

【O220】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 8.16(1H,s), 8.11(1H,d,J=7.7Hz), 7.95(1H,d,J=7.2Hz), 7.73(1H,s), 7.6-7.5(3H,m), 6.8-6.7(2H,m), 6.15(1H,s), 5.51(1H,d,J=14.5Hz), 5.00(1H,dd,J=1.1, 14.5Hz)

【O221】MS m/z: 408 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3400

mp: 123-125°C

【O222】参考例48 1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジフロロ-2-(4-フロロフェニル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの合成

参考例35と同様にして無色粉末の1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジフロロ-2-(4-フロロフェニル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(収率56%)を得た。

【O223】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 8.09(1H,s), 8.08(1H,d,J=7.4Hz), 7.90(1H,d,J=7.7Hz), 7.89(1H,s), 7.6-7.4(4H,m), 7.0-6.9(2H,m), 6.15(1H,s), 5.13(1H,d,J=14.3Hz), 4.98(1H,d,J=14.6Hz)

【O224】MS m/z: 390 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3450

mp: 122-123°C

【O225】参考例49 1-(1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(2, 4-ジフロロフェニル)-1, 1-ジフロロ-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの合成

参考例35と同様にして無色粉末の1-(1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(2, 4-ジフロロフェニル)-1, 1-ジフロロ-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(収率22%)を得た。

【O226】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 8.15(1H,s), 7.85-7.75(1H,m), 7.78(1H,s), 7.65-7.55(2H,m), 7.50-7.40(2H,m), 6.85-6.75(2H,m), 5.88(1H,s), 5.13(1H,d,J=14.3Hz), 4.98(1H,d,J=14.6Hz)

【O227】MS m/z: 392 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3400

mp: 147-148°C

【O228】参考例50 2-(2, 4-ジフロロフェニル)-1, 1-ジフロロ-1-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの合成

参考例35と同様にして無色粉末の2-(2, 4-ジフロロフェニル)-1, 1-ジフロロ-1-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(収率50%)を得た。

【0229】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.18(1H,s), 7.8(1H,d,J=7.0Hz), 7.68(1H,s), 7.75-7.65(1H,m), 7.45-7.40(2H,m), 7.4-7.35(1H,m), 6.85-6.75(2H,m), 5.48(1H,d,J=14.6Hz), 4.95(1H,d,J=15.1Hz), 3.96(3H,s)

【0230】MS m/z : 405 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3400

mp : 73-75°C

【0231】試験例1 カンジダ アルビカンス (*Candida albicans*)に対する作用 (in vitro)

96穴マイクロプレートの各ウエルに、10%ウシ胎仔血清加MEM (グルタミン、炭酸塩含有)にて調製した薬剤希釈液を75μL分注し、更に同培地で懸濁した4×10<sup>4</sup>cells/mLの*C. albicans* ATCC44859を75μL加え、炭酸ガスインキュベーターにて37°Cで24時間培養した。培養後、*C. albicans*の形態変化を倒立顕微鏡下で観察し、薬剤無添加の対照に対して明らかに菌糸型発育を抑制した最小薬剤濃度をMIC値(μg/mL)とした。結果を表1に示す。

【0232】試験例2 アスペルギルス フミガタス (*Aspergillus fumigatus*)に対する作用 (in vitro)  
96穴マイクロプレートの各ウエル内に0.165MのMOPS含有RPMI1640培地 (グルタミン、フェノールレッド含有、炭酸塩不含有; pH7)にて調製した薬剤希釈液を100μL分注し、更に同培地で懸濁した6.0×10<sup>4</sup> conidia/mLの*A. fumigatus* I FM 40808胞子液を100μL加え、35°Cで24時間培養した。培養後、薬剤無添加の対照と比較して明らかに菌糸の生育を抑制した最小薬剤濃度をMIC値(μg/mL)とした。結果を表1に示す。

【0233】試験例3 アスペルギルス フラバス (*Aspergillus flavus*)に対する作用 (in vitro)  
96穴マイクロプレートの各ウエル内に0.165Mの

MOPS含有RPMI1640培地 (グルタミン、フェノールレッド含有、炭酸塩不含有; pH7)にて調製した薬剤希釈液を100μL分注し、更に同培地で懸濁した6.0×10<sup>4</sup> conidia/mLの*A. flavus* I FM 41935胞子液を100μL加え、35°Cで24時間培養した。培養後、薬剤無添加の対照と比較して明らかに菌糸の生育を抑制した最小薬剤濃度をMIC値(μg/mL)とした。結果を表1に示す。

【0234】

【表1】

	終末点 (ng/mL)	MIC (μg/mL)	MIC (μg/mL)
被験化合物	<i>C. albicans</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. flavus</i>
参考例35	≤0.125	2	2
参考例36	≤0.125	1	2
参考例38	≤0.125	8	4
参考例39	≤0.125	2	2
参考例40	≤0.016	1	1
参考例42	0.125	>8	>8
参考例44	0.125	>8	>8
参考例45	≤0.125	1	2
参考例47	≤0.016	2	2
参考例48	≤0.016	4	4
参考例50	0.125	8	8
フルコナゾール	0.25	>64	>64

【0235】

【発明の効果】本発明のアセトフェノン誘導体は、抗真菌作用を有するトリアゾール誘導体の製造中間体として有用である。

フロントページの続き

(51) Int.C1.7 識別記号  
C07D 235/12  
239/26  
261/08  
263/56  
277/24  
277/64  
307/46  
333/22

F I	(参考)
C07D 235/12	4C056
239/26	4C204
261/08	
263/56	
277/24	
277/64	
307/46	
333/22	

(16) 00-344744 (P2000-344744A)

Fターム(参考) 4C023 DA05  
4C031 BA07  
4C033 AD03 AD18 AE06 AE18  
4C037 HA15 HA18  
4C055 AA01 BA02 BA18 CA02 CA39  
DA01 FA01  
4C056 AA01 AB01 AC01 AC02 AD01  
AD03 AE03 AF05 CA06 CC01  
CD01 CD02 FA09 FB01 FC01  
4C204 AB01 BB04 CB03 DB16 EB02  
FB01 GB01